

# THÈSE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le jeudi 29 décembre 1904, à 1 heure*

PAR

Léopold KOLLITSCH

# LES ALCALOÏDES

DÈS

## SOLANÉES VIREUSES

**Etude chimique et physiologique des tropéines. La scopolamine.**

*Président : M. POUCHET, Professeur.*

*Juges : MM. { BERGER, Professeur  
HUTINEL, Professeur  
LAUNOIS, Agrégé.*

*Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET 12, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE  
(anciennement 36, rue Serpente.)

1904

# FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

|                                                                  |                |
|------------------------------------------------------------------|----------------|
| Doyen .....                                                      | M. DEBOVE      |
| Professeurs .....                                                | MM.            |
| Anatomie .....                                                   | POIRIER.       |
| Physiologie .....                                                | CH. RICHET.    |
| Physique médicale .....                                          | GARIEL.        |
| Chimie organique et chimie minérale .....                        | GAUTIER.       |
| Histoire naturelle médicale .....                                | BLANCHARD.     |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                      | BOUCHARD.      |
| Pathologie médicale .....                                        | HUTINEL.       |
| Pathologie chirurgicale .....                                    | BRISSAUD.      |
| Anatomie pathologique .....                                      | LANNELONGUE.   |
| Histologie .....                                                 | CORNIL.        |
| Opérations et appareils .....                                    | MATHIAS DUVAL. |
| Pharmacologie et matière médicale .....                          | RECLUS.        |
| Thérapeutique .....                                              | POUCHET.       |
| Hygiène .....                                                    | GU BERT.       |
| Médecine légale .....                                            | CHANTEMESSE.   |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                 | BROUARDEL.     |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                       | DEJERINE.      |
|                                                                  | ROGER.         |
|                                                                  | HAYEM.         |
| Clinique médicale .....                                          | DIEULAFOY.     |
|                                                                  | DEBOVE.        |
| Maladies des enfants .....                                       | LANDOUZY.      |
| Clinique de pathol. mentale et des maladies de l'encéphale ..... | GRANCHER.      |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....            | JOFFROY.       |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                   | GAUCHER.       |
|                                                                  | RAYMOND.       |
|                                                                  | LE DENTU.      |
| Clinique chirurgicale .....                                      | FERRIER.       |
|                                                                  | BERGER.        |
|                                                                  | DE LAPERSONNE. |
| Clinique ophtalmologique .....                                   | GUYON.         |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....                  | PINARD.        |
| Clinique d'accouchements .....                                   | BUDIN.         |
| Clinique gynécologique .....                                     | POZZI.         |
| Clinique chirurgicale infantile .....                            | KIRMISSON.     |

## Agrégés en exercice

| MM.          | MM         | MM         | MM                   |
|--------------|------------|------------|----------------------|
| AUVRAY.      | DUPRE.     | LEGRY.     | PROUST.              |
| BALTHAZARD.  | DUVAL.     | LEGUEU.    | RENON.               |
| BRANCA.      | FAURE.     | LEPAGE.    | RICHAUD.             |
| BEZANCON.    | GOSSET.    | MACAIGNE.  | RIEFFEL (chef des    |
| BRINLEAU.    | GOUGET.    | MAILLARD.  | Travaux anatomiques. |
| BROCA André. | GUIART.    | MARION.    | TEISSIER.            |
| CARNOT.      | JEANSELME. | MAUCLAIRE. | THIROLOIX.           |
| CLAUDE.      | LABBE.     | MERY.      | VAQUEZ.              |
| CUNEO.       | LANGLOIS.  | MORESTIN.  | WALLICH.             |
| DEMEIN.      | LAUNOIS.   | POTOCKI.   |                      |
| DEGREZ.      |            |            |                      |

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur à la Faculté de Médecine  
Membre de l'Académie de Médecine  
Chevalier de la Légion d'honneur



## ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES AL- CALOÏDES. DES SOLANÉES VIREUSES ET EN PARTICULIER DE LA SCOPOLAMINE.

En 1816, Sertuerner annonçait au public que le *morphium* découvert par lui en 1804, dans le suc épaissi du pavot, et le *sel de Desrones* étaient de véritables *bases salifiables* « rivalisant dans leurs propriétés avec les terres alcalines, avec les oxydes plombiques, ferreux et manganeux ». Bientôt, sur ses traces et munis de son viatique, une foule de pharmaciens s'élançaient à la conquête du monde nouveau des *alcalis végétaux*. L'Institut de France stimulait tous les zèles en donnant à Pelletier et Caventou une récompense de 10.000 francs pour leur *quinine*. Aussi dans chaque officine naissait un nouvel alcaloïde : on en voyait partout.

Grâce à cet engouement pour les corps que les plantes portaient en leur mystérieuse nature, Mein, pharmacien à Neustadt-Göders trouvait, en 1831, dans la racine du *datura stramonium*, un alcali végétal, l'*atropine*, pendant que Hesse et Geiger le retiraient de la *belladone*. On se rua alors sur les solanées vireuses, comme on avait fait précédemment pour les plantes narcotiques, les quinquinas, les strychnées. Tous ces travaux restèrent longtemps stériles ou à peu près, car

si l'on connaissait quelques-unes des propriétés générales des alcaloïdes et leur composition chimique, on ignorait tout de leur constitution.

Un moment, vers 1850, après la découverte des alcalis artificiels par Wurtz, on eut l'espoir de reproduire les *bases salifiables* en partant des éléments simples et sans le concours des plantes desquelles on les tirait d'ordinaire. Ce ne fut pourtant que beaucoup plus tard et après l'étude de la *pyridine*, de la *quinoléine*, produits qu'on retrouvait habituellement dans la décomposition par la chaleur d'un grand nombre des alcalis végétaux, que l'on arriva à en reconstituer quelques-uns totalement : la *conicine* (Ladenburg, 1886), la *trigonelline* (Hantzsch Jahns, 1886), etc., etc.

Ladenburg était parvenu à dédoubler les principaux alcaloïdes des solanées vireuses, l'*atropine*, l'*hyoscyamine*, la *belladonine*, l'*apoatropine*, la *scopolamine*, en une base oxygénée, la *tropine* ou la *pseudo-tropine*, et en un acide, l'*acide tropique*. Mais bien qu'il ait pu reconstituer l'*atropine* au moyen de la *tropine* et des éléments de l'*acide tropique*, la synthèse totale était encore à faire. Ce fut Wiltstätter qui, reprenant tous les travaux antérieurs, réussit à l'effectuer en 1902.

Il n'est certes ni de mon plan, ni surtout de ma compétence de retracer la longue série d'efforts en vue de soulever un coin du voile de l'insondable nature, et pourtant, je dois, pour l'intelligence de l'étude que je me suis proposée, essayer, par un exposé rapide, de faire comprendre toutes les difficultés et toute l'importance des résultats obtenus. Cette question des alcaloïdes

loïdes des solanées ainsi mise au point, il sera utile de chercher à les différencier par des caractères individuels en insistant tout particulièrement sur la scopolamine, et de montrer tous les effets que la thérapeutique a droit d'en escompter.

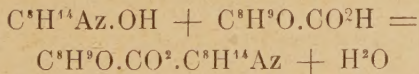
Qu'il me soit permis d'adresser tous mes remerciements à M. le docteur A. Robin, qui a bien voulu me faire bénéficier de ses expériences, et à M. le docteur Chevalier, qui m'a fourni et le sujet de cette thèse et les conseils pour la mener à bien.



## HISTORIQUE

En 1833, Liebig (1), suivant la nouvelle méthode d'analyse qu'il venait de publier, assignait au composé trouvé par Mein la formule brute suivante:  $C^{17}H^{23}AzO^3$ . Vingt ans après, *Kraut* et *Lossen* (2), chauffant l'atropine avec de l'eau de baryte à 60° ou avec de l'acide chlorhydrique à 130°, la dédoublèrent en un acide variable avec le réactif employé, l'acide tropique ou l'acide atropique et une base oxygénée qu'ils appelèrent tropine.

D'autre part, *Ladenburg*, en 1879 (3), chauffant au bain-marie, la tropine et l'acide tropique en solution acidulée par l'acide chlorhydrique formait un *tropate de tropine* qui, par perte d'une molécule d'eau, reconstituait l'atropine :



(1) A. L. 6. 66 (1833).

(2) A. L. 128, 273, 280.

(3) B. 12, 941.

L'atropine est le produit de l'union de la tropine et de l'acide tropique, et cela est établi d'une manière indiscutable par l'analyse et par la synthèse. Si donc on pouvait arriver à la reconstitution, depuis leurs éléments de la *tropine* et de l'*acide tropique*, on réaliserait la synthèse totale de l'*atropine*. Tels étaient les termes du problème : nous allons voir comment il fut résolu.

## CHAPITRE PREMIER

En ce qui concerne l'acide tropique, cela ne fut ni très long ni très difficile. Krant avait pensé qu'il ne devait pas être autre chose que l'acide  $\alpha$ -*phenylhydrylic*  $\text{CH}^2\text{OH} - \text{CH}(\text{C}^6\text{H}^5) - \text{CO}^2\text{H}$ , car sa fusion avec la potasse solide donnait l'acide *phénylacétique*  $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{H}$  et l'acide *formique*  $\text{H} - \text{CO}^2\text{H}$ . Cette vue fut confirmée par les travaux de Ladenburg, Rugheimer (1) et Spiegel (2).

Restait donc la *tropine*, dont il devenait d'autant plus important de faire la synthèse qu'on la retrouvait encore dans le dédoublement de l'hyoscyamine (3) et de la belladonine (4).

Ladenburg prouva d'abord que la tropine est une amine et une amine tertiaire, puisqu'elle ne peut réagir qu'une seule fois sur l'iodure de méthyle en donnant un iodure d'ammonium ; de plus, en la distillant en présence de chaux vive, il obtenait un carbure  $\text{C}^7\text{H}^8$  le *tropilidène* et une méthylamine :



(1) B. 13, 273, 2041.

(2) B. 14, 1352.

(3) A. L. 206, 292.

(4) B. 17, 381.

Il en concluait qu'il y a un groupement méthyle lié à l'azote et que l'union avec l'acide tropique ne peut se faire par l'azote, puisque la tropine est un alcali tertiaire; leur combinaison se faisait donc à la manière d'un acide et d'un alcool: l'atropine est l'*éther tropique de la tropine*.

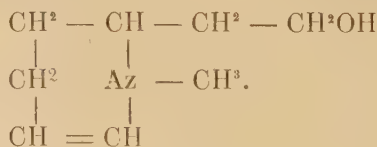
Que la tropine renfermât une fonction alcool, on n'en pouvait plus douter après la démonstration de Ciamician (1) et de Silber. En effet, par oxydation ménagée avec l'acide chromique, ils avaient obtenu une cétone ayant un même nombre de carbone que l'alcool secondaire dont ils étaient partis.



De plus, dès 1883, Ladenburg (2) avait vu que la tropine devait être considérée comme un dérivé de la *pyridine*. En chauffant à 165°. avec du brome en excès, la tropidine produit de deshydratation de la tropine, il avait eu un corps déjà rencontré par Hofman (3), la *dibromopyridine*:



En tenant compte des résultats qu'il avait obtenus, il fut donc amené à donner à la tropine la constitution d'une *n-méthyltétrahydro — α. ethylpyridylalramine*:



(1) B. 29, 393.

(2) A. L. 217. 144.

(3) B. 12. 988.

C'est sur cette formule qu'il fonda ses essais de synthèse « des bases pyridiques et pipéridiques contenant de l'oxygène (1) », publiés en 1889 et 1893.

Cependant Merling, en oxydant la tropine, était arrivé à la formation d'un acide bibasique, l'*acide tropinique*, impossible à expliquer par la formule précédente :



Aussi, à la formule de Ladenburg, il substitua la sienne, qui fut adoptée sans conteste jusqu'en 1897 par tous les chimistes.

Mais Wilstäter vint et, le premier, en Allemagne, il observa que la *tropinone*, produit d'oxydation de la tropine, se comportait en s'unissant à deux molécules d'acide benzoïque, comme si elle avait le groupement

$$\text{CH}^2 - \text{CO} - \text{CH}^2.$$

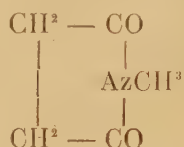
Il reprit donc tous les travaux qui avaient été effectués avant lui et après vérification, il arriva aux conclusions suivantes: (2)

1° *La Tropine renferme le noyau du pyrrol.* Merling avait obtenu, comme nous l'avons vu plus haut, par oxydation de la tropine, l'acide tropinique et aussi de l'acide ecgonique.  $\text{C}^7\text{H}^{11}\text{AzO}^3$ .

(1) B. 22. 2583.

(2) AL. 317. 367.

En poursuivant ces oxydations, Wilstäter obtint un dérivé du pyrrol, la *n. methylpyrrolidone* :

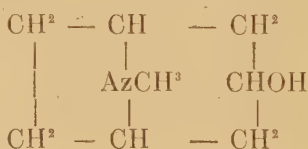


2° La tropine renferme le noyau de la pyridine, comme l'aurait démontré Ladenburg.

3° La tropine est un alcali tertiaire et son atome d'azote est lié à un groupement méthyle.

4° La tropine est un alcool secondaire et renferme le groupement.  $\text{CH}^2 - \text{CHOH} - \text{CH}^2$ .

Pour interpréter tous ces faits, Wilstäter propose la formule suivante :



formule acceptée de tous et qu'il eut le rare bonheur de confirmer par la synthèse de la tropine, réalisée par lui en 1902.

## CHAPITRE II

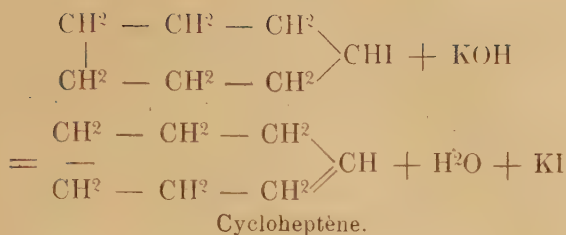
### Synthèse de la tropine.

Ce n'était pas assez en effet pour Wilstäter d'avoir proposé une formule de constitution s'appliquant à toutes les réactions analytiques de la tropine, sans être contredite par aucune d'elles : il lui fallait arriver à la reconstitution de la tropine en partant des éléments. De cette façon, il ne pourrait plus y avoir de contestation possible et sa formule devenait la traduction réelle de la réalité. Il prit donc pour point de départ la *subérone* parce que sa formule était un carbure en  $C^7$  et parce que les travaux antérieurs l'y autorisaient.

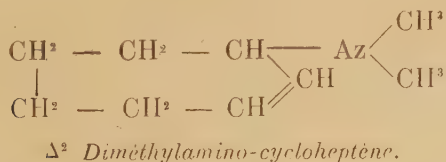
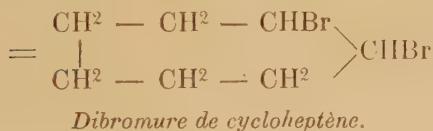
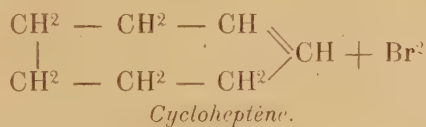
En effet, Faraday, Kolbe, Melsens, Bœrhave, Friedel et Silva avaient réalisé la synthèse de la *glycérine* en se servant du carbure saturé correspondant : le *propane*. On sait d'ailleurs que la synthèse des principaux carbures a été obtenue par Berthelot au moyen d'un courant d'hydrogène pur circulant dans une ampoule à arc électrique et que l'on passe d'un carbure saturé à son homologue immédiatement supérieur en traitant son dérivé monoiodé par un groupe iodure de méthyle et du sodium :





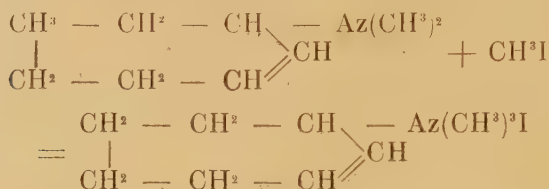


Le cycloheptène traité par le brome (1) en fixe deux atomes et donne, après réaction de la diméthylamine, le  $\Delta^2$ -diméthylamino-cycloheptène, avec perte des éléments de l'acide iodhydrique :

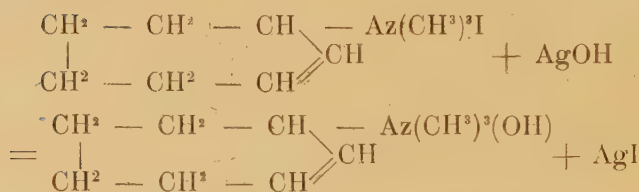


(1) J. C. 49-409.

Puis par la méthode de *méthylation ultime*, c'est-à-dire en traitant d'abord par l'iodure de méthyle, ensuite par l'oxyde d'argent humide et enfin par distillation sur chaux vive on obtient le *cyclo-heptadiène*.

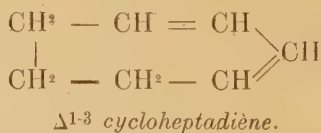


*Iodure de  $\Delta^2$  cycloheptène-triméthylammonium.*



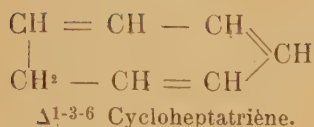
*Hydroxyde de  $\Delta^2$  cyclo-heptène-triméthylammonium.*

puis enfin par distillation :



Par la même série d'opérations on passe au  
 $\Delta^{1-3-6}$  Cycloheptatriène.

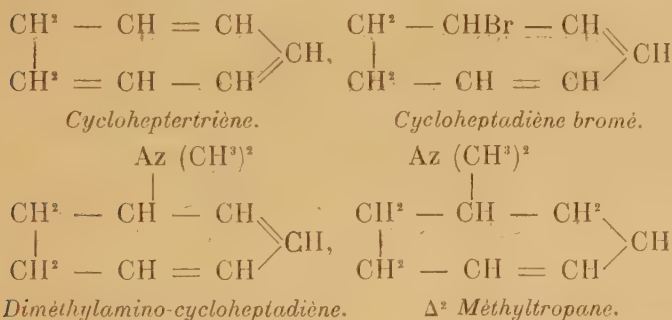




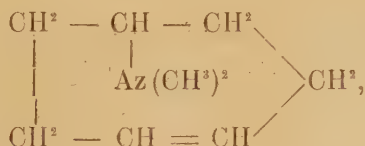
avec perte de deux molécules d'eau et de triméthylamine.

Ce cycloheptatriène identique au *tropilidène* (1) obtenu par Ladenburg et Merling est transformé en *cycloheptadiène bromé* par l'acide bromhydrique en solution acétique. On le traite ensuite par la diméthylamine, puis par la potasse et l'on obtient :

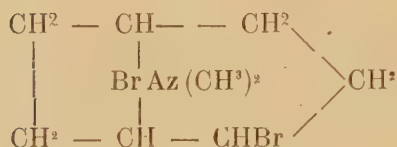
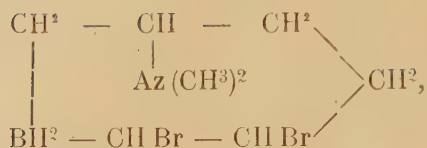
*L' $\alpha$ -métyhlotropidine de Merling.*



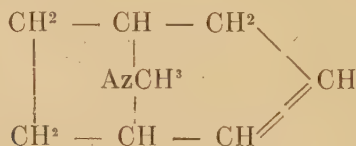
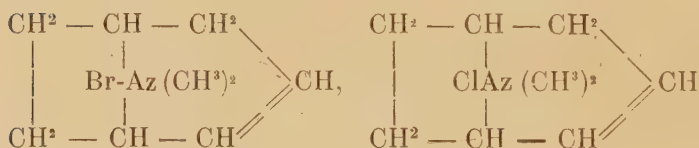
Son bromhydrate fixe facilement deux atomes de Br et, si l'on met la base en liberté, elle se transforme spontanément en *bromure de bromotropaneméthylammonium* :



(1) A. L. 217. 132.

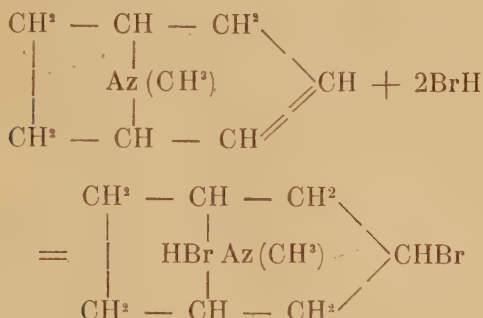


On chauffe avec de la lessive de soude, puis on change le bromure en iodure au moyen de l'iodure de potassium; on traite ensuite par le chlorure d'argent et l'on décompose par la chaleur dans le vide : le corps ainsi obtenu est le *tropène* ou *tropidine*.

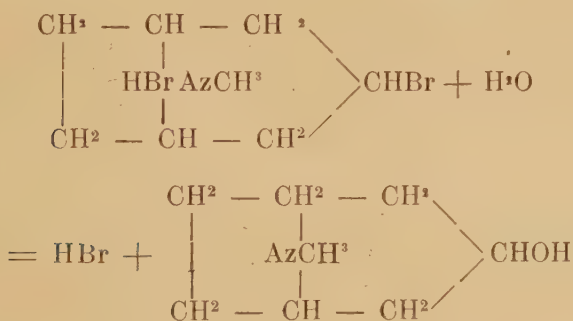


Si, maintenant, l'on chauffe cette *tropidine* avec une dissolution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique, on obtient deux bromotropanes stéréo-

isomères (1) dont le 3-bromotropane est l'éther bromhydrique de la  $\psi$  tropine :



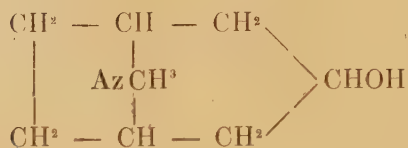
On chauffe alors vers 200° avec de l'acide sulfurique étendu et l'on obtient par saponification la  $\psi$  tropine :



Par oxydation, on arrive à la  $\psi$  tropinone, qui, réduite à froid par l'acide iodhydrique et la poudre de

(1) B. 23, 2887.

zinc, au lieu de régénérer la  $\psi$  tropine, donne la *tropine* :



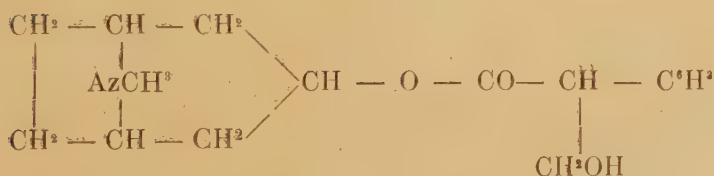
Ainsi en passant successivement par les composés suivants : *subérone*, *cycloheptène*, *hydrotropilidène*,  $\alpha$ -*méthyltropidine*,  $\Delta^1$  *méthyltropane*, *bromure de bromotropane méthylammonium*, *tropidine*, *3-bromotropane*,  $\psi$ -*tropine*, *tropine*. Wilstäter avait fait la synthèse de la tropine et, par elle, celle de toutes les tropéïnes, soit naturelles, soit artificielles, dont nous ailous maintenant pouvoir aborder l'étude.

## CHAPITRE III

### Tropéines naturelles

Après que Ladenburg fut parvenu à reconstituer l'atropine au moyen du tropate de tropine, il la considéra comme l'éther tropique de la tropine : il nomma *tropéine* cet éther naturel et tous ceux qu'il parvint à préparer par le même procédé au moyen de cet amine alcool.

#### I. — ATROPINE



L'atropine naturelle, aussi bien que celle produite par la synthèse de la tropine et de l'acide tropique racémique, n'a pas d'action sur la lumière polarisée.

Elle se rencontre surtout dans les feuilles de *Belladone*, dans les semences de *datura* et dans la racine du *scopolia japonica*. Elle s'y trouve en quantité variable

suivant la partie de la plante et son âge. Ainsi on n'en trouve pas dans la racine de belladone à l'état frais, tandis qu'on peut en retirer des quantités notables dans des racines coupées depuis un certain temps : elle se formerait (1) aux dépens de l'*hyoscyamine* son isomère.

L'atropine pure ou atropine lourde du commerce existe à l'état amorphe ou cristallin suivant le mode employé pour sa préparation. Son point de fusion est à  $115^{\circ}$ ,  $115^{\circ}5$  : elle est peu soluble dans l'eau (1 pour 300) mais très soluble dans le chloroforme et surtout l'alcool ; sa solution aqueuse est nettement alcaline et possède une saveur très désagréable.

RÉACTION. — Traitée à froid par l'acide nitrique ou par l'acide acétique à  $85^{\circ}$ , par le perchlorure de phosphore, elle perd une molécule d'eau et donne l'*apoatropine*  $C^{17}H^{21}AzO^2$ .

Au contact de l'acide sulfurique concentré, elle donne encore de l'*apoatropine* qui se transforme (2) en son isomère la belladonine  $C^{17}H^{21}AzO^2$ . Si on la dissout dans un mélange d'acide azotique et d'acide sulfurique maintenu à  $0^{\circ}$ , et si on la verse, après une heure de contact, dans de l'eau glacée on obtient la *nitroatropine*  $C^{17}H^{22}AzO^3(AzO^3)$ .

Le cyanogène colore en rouge sa solution alcoolique. Elle est précipitée de ses solutions aqueuses par le tanin et l'iodure double de mercure et de potassium.

(1) B. 21. 1719.

(2) A. L. 277. 292.

Avec l'acide picrique on obtient un précipité cristallisé. Chauffée avec de l'acide sulfurique concentré, elle dégage une odeur de fleurs d'oranger; en chauffant le mélange jusqu'à ce qu'il brunisse et, en ajoutant un égal volume d'eau on perçoit une odeur de prune (Schmidt); si, à ébullition, on laisse tomber dans le mélange un petit cristal de bichromate de potassium, l'odeur qui se dégage est celle de l'essence d'amandes amères (Pfeiffer).

L'atropine est une amine tertiaire: elle donne avec les acides des sels qui cristallisent assez difficilement. Son sulfate, qu'on obtient en versant goutte à goutte dans une solution éthérée d'atropine de l'acide sulfurique dissous dans l'alcool absolu, fond à 180°, -181°, après dessiccation (1): il a pour formule :



C'est le sel de beaucoup le plus employé.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — L'atropine s'absorbe par toutes les voies sauf par la peau revêtue de son épiderme intact. Toutefois, Aubert a noté que la peau sur laquelle on place une éponge imbibée d'une solution d'atropine ne fournit pas de sueurs après quelque temps. Elle ne semble pas se modifier par son passage à travers le corps et s'élimine en nature par l'urine entre 10 et 20 heures (Schmidt)... Cette rapidité d'élimination explique le retour de la santé à la suite d'ac-

(1) A. L. 271. 202.

cidents toxiques provoqués par des doses fortes mais non mortelles.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX. — A doses toxiques elle produit dans une première phase de l'excitation avec céphalalgie, délire, hallucinations ; dans une seconde phase de la dépression, de la somnolence et du coma. La sensibilité est diminuée ; la motricité est excitée, le mouvement est brusque et rapide, puis il se manifeste du tremblement et de la titubation, finalement de la paralysie. D'après Nothnagel et Rosbach elle augmente primitivement, puis paralyse l'excitabilité réflexe ; les nerfs sensitifs paraissent avoir leur excitabilité diminuée, les nerfs moteurs et les muscles sont peu touchés. L'instillation de quelques gouttes d'une solution de sulfate d'atropine dans l'œil provoque de la pâleur, de la dilatation, de la pupille et une paralysie de l'accommodation par la paralysie des terminaisons du nerf moteur oculaire commun et par excitation du sympathique.

ACTION SUR LA CIRCULATION. — Sous l'influence de faibles doses, on observe pendant quelques minutes un ralentissement de la circulation sanguine, auquel succède une accélération des battements du cœur par paralysie des terminaisons intra-cardiaques du pneumo-gastrique (Bezold) puis de la dilatation des petits vaisseaux avec plaques érythémateuses — La respiration subit les mêmes influences que la circulation — la plupart des sécrétions sont diminuées.

INDICATIONS. — On a employé l'atropine pour diminuer les sécrétions salivaires, sudorales, gastriques ;

dans les troubles circulatoires, on n'a guère obtenu d'amélioration que dans le goître exophtalmique.

*Rumpel* a cité deux cas de guérison d'*ileus* par les injections hypodermiques d'atropine.

La sciatique et certaines autres névralgies ont été calmées par ces mêmes injections.

Nothnagel et Rossbach prétendent en avoir retiré de bons effets dans l'épilepsie.

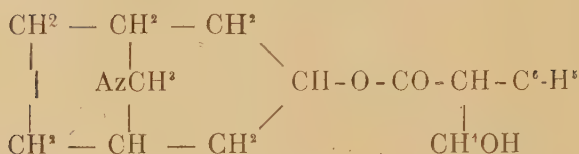
Enfin, on l'a conseillée dans le délirium tremens.

L'atropine s'emploie sous forme de sulfate, de valériane et de chlorydrate ou de salicylate : on la donne en pilules à un demi-milligramme, — en solution au millième, en solution pour injection sous-cutanée. — Une dose de 0,005 milligramme est suffisante pour produire des accidents graves chez l'homme ; la dose de 0,40 est mortelle.

Les propriétés mydriatiques de l'atropine, bien qu'elles ne se retrouvent pas dans les produits de son dédoublement, la tropine et l'acide tropique semblent, d'après les expériences de Ladenburg, dépendre à la fois de la présence du groupe tropine, particulièrement de son noyau pipéridique et aussi de la nature du radical acide qui lui est uni. Aussi, retrouverons nous ces propriétés à des degrés divers dans les principales tropéïnes, mais surtout dans celles qui sont dérivées des acides alcools aromatiques (1).

(1) Marcel Guerbet. *Thèse d'agrégation* 1904.

## 2. HYOSCYAMINE OU DUBOISINE



L'hyoscyamine a été découverte en 1833 par Geiger et Hesse dans les semences de Jusquiame (*hyoscyamus niger*) ; on l'extrait aussi des semences du Datura et particulièrement de la racine fraîche de belladone. Sa composition ne fut réellement connue que par les travaux de Ladendurg, en 1881 (1), qui l'identifia avec la Duboisine extraite par Gerard, du duboisia myrpoïdes.

CONSTITUTION. — C'est un isomère de l'atropine et, comme elle, elle se dédouble sous l'action de l'eau de baryte à 60° en acide tropique et tropine, mais si on tente de remonter à l'hyoscyamine, par la réaction inverse, on obtient exclusivement de l'atropine.

PROPRIÉTÉS. — L'Hyoscyamine cristallisé dans l'alcool étendu (2), en aiguilles brillantes ou en sables fusibles à 108°5, elle est levogyre  $\alpha_D = -20.3$ .

Elle se distingue facilement de l'atropine par les propriétés de son *chloraurate* qui forme des paillettes bril-

(1) AL. 266 293.

(2) AL. 271 103.

lantes conservant tout leur éclat quand on les expose à l'air, contrairement au chloraurate d'atropine. Son sulfate neutre  $C^7H^2(AzO^1)^2SO^1H^2 + 2H^2O$  forme de petites aiguilles blanches très légères fusibles à  $206^\circ$  après dessiccation (1).

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Dans ses grandes lignes l'action de l'hyoscyamine ne diffère pas de celle de l'atropine. A faible dose, elle est un stimulant du système nerveux et, à haute dose, elle provoque d'abord une période d'excitation bientôt suivie d'une forte dépression et de paralysie. On a pu déterminer, avec cinq milligrammes, des phénomènes d'ivresse, du vertige, des vomissements, de la rougeur de la face, de la sécheresse de la bouche, de la dysphagie, de la dysurie, des hallucinations de la vue, une dilatation énorme de la pupille, un délire violent avec secousses tétaniques, enfin, de l'accélération du pouls et de la respiration (Empis). Pour Gubler elle a une action narcotique un peu moindre que l'atropine. Son action sur les pupilles serait plus rapide, mais de moins longue durée que celle de l'atropine (Wecker et Königstein). De plus, elle atteindrait un des pôles de l'iris plus fortement que l'autre, de sorte que la pupille sous son influence prendrait une forme ovale.

L'hyoscyamine se prescrit en granules de un demi ou un quart de milligramme. En solution, pour injection hypodermique, aux mêmes doses que l'atropine.

Elle a été prescrite particulièrement dans la chorée,

(1) Marcel Guerlot. *Thèse d'agrégation*, 1904.

dans la paralysie agitante et dans les manies aiguës avec agitation, dans la goître exophtalmique et contre les sueurs nocturnes des phtisiques.

### 3° MANDRAGORINE

Elle a été découverte en 1889 par Ahrens dans les racines de plusieurs solanées : *atropa mandragora*, *mandragora officinalis*, *mandragora vernalis*, *m. autumnalis*, *atropa belladonna*...

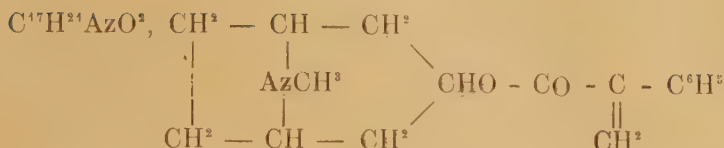
PROPRIÉTÉS. — C'est une base résineuse déliquescente fondant à 77°-79°. Elle se différencie de l'atropine et de l'hyoscyamine par son chloraurate  $C^{17}H^{23}AzO^3.HCl$ .  $AuCl^3$  qui donne, par cristallisation dans l'eau, des feuillettes brillants fusibles à 153-155° (1).

### 4° PSEUDOHYOCYAMINE

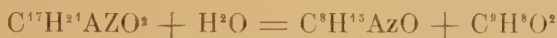
$C^{17}H^{23}AzO^3$ . La pseudohyocycamine a été trouvée par Merck dans le *duboisia myropoides* avec l'hyoscyamine et l'*hyoscine*. Elle cristallise en petites aiguilles peu solubles dans l'eau et l'éther, très solubles dans l'alcool et le chloroforme, fusibles à 133-134°. Son chloraurate fond à 176°. L'eau de Baryte la dédouble en acide tropique et en une base de formule  $C^8H^{13}AzO$ , différente à la fois de la tropine et de la  $\psi$  tropine.

(1) Marcel Guerbet. *Thèse*, Paris, 1904.

### 3° APOATROPINE



Pesci (1), en dissolvant à froid l'atropine dans l'acide azotique concentré, lui fit perdre une molécule d'eau et obtint un corps, l'apoatropine, qui se dédouble en tropine et en acide apoatropique :

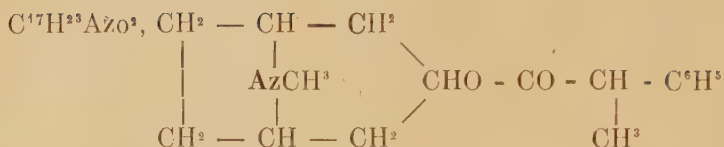


(<sup>1</sup>) Merk l'identifie avec le corps que Hesse avait trouvé dans les eaux mères de la préparation de l'atropine au moyen de la racine de belladone et qu'il avait appelé atropamine — l'apoatropine est la tropéine de l'acide atropique.

Elle cristallise dans l'alcool en cristaux fusibles à 60°, elle est peu soluble dans l'eau, mais l'est beaucoup plus dans l'éther, le chloroforme et la benzine. En la dissolvant dans l'acide sulfurique concentré, ou en la faisant bouillir avec de l'eau de baryte, elle se transforme en son isomère la belladonine  $\text{C}^{17}\text{H}^{24}\text{AzO}^2$ . Ses sels sont généralement bien cristallisés, mais se décomposent facilement à la lumière. Son chloraurate  $\text{C}^{17}\text{H}^{24}\text{AzO}^2\text{HCl}$ ,  $\text{AuCl}^3$ , fond à 110-112°.

(1) G. I. 11. 538.

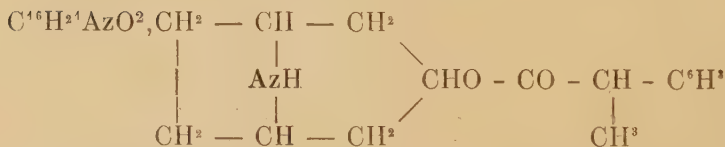
### 6° HYDROATROPINE



L'hydroatropine est le produit de réduction de l'apoa-tropine par l'hydrogène naissant.

C'est une base huileuse qui se dédouble par l'eau de baryte en acide hydroatropique et tropine.

### 7° HOMOHYDROATROPINE



L'homohydroatropine provient de l'oxydation par le permanganate de potassium du sulfate d'hydroatropine en solution neutre.

### 8° BELLADONINE

$\text{C}^{17}\text{H}^{24}\text{AzO}^2$ . La belladonine a été retirée par Hubschmann des eaux mères de la préparation de l'atropine au moyen des feuilles de belladone. Longtemps elle a

(1) Archiv. der pharmazie, 229. 131.

été regardée comme un isomère de l'atropine et de l'hyoscyamine, mais Merling parvient à la dédoubler en tropine et en acide atropique. Il lui donna donc la formule  $C^{17}H^{24}AzO^2$ . C'est un produit de transformation de l'atropine maintenue longtemps en fusion. Elle se présente en masse résineuse absolument incristallisable, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine ; sa solution alcoolique est fortement alcaline.

## II — TROPÉINES ARTIFICIELLES

Les tropéines artificielles, obtenues pour la plupart par Ladenburg, sont nombreuses. Nous ne ferons qu'en citer quelques-unes, à la faveur de quelques propriétés particulières qu'elles peuvent offrir.

La *Lactyltropéine*  $C^8H^{14}Az - CO^2 - CH(OH) - CH^3$  n'est pas mydriatique, mais relève les fonctions du cœur.

L'*atrolactyltropéine* ou pseudo-atropine  $C^8H^{14}Az - CO^2 - C(OH)(CH^3) - C^6H^5$  — dont l'action mydriatique est semblable à celle de l'atropine.

La *phénylgllycoltropéine* ou *homatropine*  $C^8H^{14}Az - CO^2 - CH(OH) - C^6H^5$  — cristallise dans l'éther en prismes incolores fusibles à 95,5-98°,5.

Elle provoque la dilatation de la pupille avec autant d'énergie que l'atropine elle-même sans être aussi toxi-

que : toutefois, son action a une durée beaucoup moins longue. On l'emploie à l'état de bromhydrate,



dont la cristallisation en prismes rhombiques est obtenue facilement : ses cristaux sont fusibles à 210°.

### III L'EUMYDRINE .

L'*Eumydrine* ou *nitrate de méthylatropine* est un sel blanc, bien cristallisé, inaltérable à l'air, soluble dans l'eau, elle est remarquable par la conservation de ses effets thérapeutiques utiles sur la pupille et sur la paralysation des extrémités nerveuses dans les muscles striés, tout en restant sans action sur le système nerveux central.

Bien que dans 0,0011 milligrammes d'eumydrine, il y ait la même quantité d'atropine que dans un milligramme de sulfate d'atropine, sa toxicité est environ 50 fois moindre.

D'après les recherches du docteur Goldberg, à la clinique ophtalmologique de Vienne, son action mydriatique est plus sensible que celle de l'atropine et dure moins longtemps.

Avec la solution de 1 p. 100, la mydriase commence après 10 ou 15 minutes, atteint son maximum entre 20 et 50 minutes, s'y maintient pendant environ 12 heures pour rétrograder ensuite et disparaître après 2 ou 3 jours.

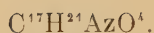
La paralysie de l'accommodation survient seulement après 3 heures.

Dans les états inflammatoires, une seule instillation suffit pour déterminer une mydriase d'un jour et la disparition de tout phénomène d'irritation « l'expérience montre que la mydriase par l'homatropine, dans ces cas, dure trop peu de temps pour éloigner les phénomènes d'irritation, tandis que l'atropine amène inutilement une mydriase trop prolongée et une paralysie de l'accommodation (Lindemeyer).

Employée à l'intérieur contre les sueurs des phtisiques, elle n'offre aucun des inconvénients de l'atropine même à des doses de 0,004 milligrammes par jour. W. Erbe, dans sa dissertation inaugurale à Munich, 1903, prétend que, même aux plus hautes doses avec ce nouveau remède, on ne voit ni abattement, ni excitation, ni inquiétudes, ni sécheresse de la gorge, ni rougeur ou pâleur du visage. La seule chose qu'on ait constaté parfois, c'est une légère augmentation dans la fréquence du pouls, mais dans des limites très restreintes.

## CHAPITRE IV

### V. Hyoscine ou scopolamine



En 1880, Ladenburg trouva l'hyoscine dans les eaux mères de la préparation de l'hyoscyamine provenant de la jusquiame. Il la dédoubla sous l'action de l'eau de baryte en acide tropique et une base qu'il prit à tort pour un isomère de la tropine et nomma *pseudotropine*.

Schmidt (1) en 1890, isola des *scopolia japonica* et *atropoides* un alcaloïde qu'il appela *scopolamine*. Bientôt après, il put l'identifier avec l'*hyoscine* de Ladenburg, et Hesse confirma depuis l'identité des deux corps (2). Le nom d'hyoscine est employé pour désigner, dans le commerce, la scopolamine provenant de la Jusquiame. Elle peut se rencontrer, en outre, avec une ou deux molécules d'eau de cristallisation. La première  $\text{C}^{17}\text{H}^{21}\text{AZO}^4 + \text{H}^2\text{O}$  est la scopolamine inactive (Gadamer) (1), la seconde  $\text{C}^{17}\text{H}^{21}\text{AZO}^4 + 2\text{H}^2\text{O}$  l'atroposcine.

(1) *Archiv der pharmazie* 228. 139.

(2) *Archiv der pharmazie* 322. 207.

Ces variétés de scopolamine peuvent expliquer les différences obtenues dans l'action thérapeutique demandée à la scopolamine.

PROPRIÉTÉS. — Elle se présente en cristaux prismatiques fusibles à  $59^{\circ}$ , assez solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle est lévogyre  $\alpha_D = -13^{\circ} 7$ . Ses solutions sont alcalines et ses sels cristallisent avec facilité.

Par ébullition avec l'eau de baryte, les scopolamines se dédoublent en acide tropique et une base la *scopoline* ou *oscine*  $C^8H^{13}AzO$  dont on ne connaît pas encore exactement la constitution. Cette scopoline forme avec les acides des *scopoléines* étudiées par Merck (1).

Les principaux sels de scopolamine sont le bromhydrate, le chlorydrate, le sulfate, le picrate et le chloraurate. Le bromhydrate du commerce est souvent impur : il renferme à la fois de la scopolamine, de la scopolamine inactive et de l'atrosine (2). On sait en effet depuis les travaux de Gadamar que l'atrosine abandonnée à l'air au-dessus de  $20^{\circ}$ , se transforme en partie en scopolamine inactive et que cette dernière a été retirée par Hesse du bromhydrate du commerce. Le bromhydrate de scopolamine cristallise en tablettes orthorombiques efflorescentes : il fond entre  $189^{\circ}$  et  $191^{\circ}$  après dessiccation ; sa formule est :  $C^{17}H^{21}AzO^4HBr + 3H^2O$ .

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Comme l'atropine, la scopolamine s'absorbe par toutes les voies et s'élimine rapidement en nature par l'urine.

(1) J.-C. 64-565.

(2) Ar. der ph. 286, 33.

ACTION SUR LE CŒUR. — Pour Clausse, elle excite le pneumogastrique et produit une diminution de fréquence des battements cardiaques; Wood, au contraire, lui refuse toute influence sur le pneumogastrique.

Kobert, après des expérimentations sur des animaux à sang chaud et sur l'homme, à la clinique des maladies mentales de Dorpat, conclut que la scopolamine supprime l'action inhibitrice du nerf vague. Dans les cinq expériences qu'il fit, à chaque fois il trouva que les battements du cœur étaient, après injection, de 1 milligramme de scopolamine, plus forts et plus nets; la circulation et le pouls étaient relevés. Elle dilate les vaisseaux sanguins comme l'atropine. La respiration n'est pas influencée. Les sécrétions salivaires et sudorales sont diminuées comme s'il y avait paralysie des nerfs sécréteurs.

ACTION SUR L'INTESTIN. — Après plusieurs expériences sur des chats, Kobert conclut que la scopolamine calme et résoud les contractions intestinales en paralysant les terminaisons motrices des tuniques musculuses, même quand celles-ci ont été excitées par un agent puissant injecté dans les veines, comme la muscarine.

ACTION SUR LA PUPILLE. — Emmert, en 1881, montrait qu'une goutte d'une solution à 1,5 p. 100 produisait en 8 minutes une mydriase maximale et une paralysie de l'accommodation, 3 gouttes donnaient des manifestations générales. Une solution à  $\frac{1}{1000}$  agit plus vite et d'une façon plus intense qu'une solution

d'atropine à 0,5 p. 100. Toutefois, son action dure moins longtemps.

Sohrt se fait une injection sous-cutanée de 0,0005 mg. de scopolamine : sa pupille se dilate sans qu'il ressente de trouble notable d'accommodation.

ACTION SUR LE CERVEAU. — Sohrt, pour étudier l'action de la scopolamine, fit des expériences sur lui-même et sur un gardien intelligent. Le gardien J. S., un homme bien portant et solide, reçoit à 10 h. 4' du soir une injection sous-cutanée de 1 mg. de chlorhydrate de scopolamine — le pouls, avant l'injection, était de 72 à la minute.

10 h. 9', pouls 70.

10 h. 12', pouls 70.

Il a de la peine à se maintenir les yeux ouverts, et a la sensation d'un poids sur les paupières.

10 h. 13, pouls 68, les pupilles se dilatent.

10 h. 15', la tête est comme chargée de plomb : sensation de fatigue, sécheresse de la bouche.

10 h. 18', pouls 68. Il se plaint de ne plus voir distinctement et prie de le conduire à son lit, car il ne se sent plus la force de résister au sommeil.

10 h. 45', pouls 65. Il se lève, sa démarche est chancelante et c'est à peine s'il peut aller jusqu'au lit. Aussitôt couché il s'endort d'un profond sommeil, sans rêves ni délire. Respiration profonde régulière, pouls 66.

Le lendemain la tête est encore un peu lourde, mais une heure après toute trace a disparu ; le pouls est à 72°, la pupille est dilatée sans qu'il y ait aucun trouble de la vue.

A la suite de plusieurs autres expériences toutes semblables comme résultats, on peut conclure que la scopolamine agit sur le cerveau de l'homme sain à la façon d'un narcotique faible (1). D'ailleurs on a employé cette action narcotique (2) de la scopolamine associée à celle de la morphine pour des opérations chirurgicales sans avoir à relever, sur 130 cas, un résultat défavorable. Une demi-heure après le déjeuner qui consiste surtout en nourriture liquide, on injecte, quatre heures avant l'opération, 0 gr. 01 de morphine et 0 gr. 0012 de scopolamine. On répète ces injections deux heures après et une demi-heure encore avant l'opération.

On a aussi essayé cette action hypnotique dans les maladies mentales et les névroses où l'insomnie est persistante (Sepilli, Reinhard, Schüle, Sahrt) et les nombreuses expériences faites à ce sujet ont toutes été concluantes.

INDICATIONS. Seguin (3) indique son emploi dans tous les états d'excitation persistante, la chorée, paralysie agitante, hystérie, épilepsie.

Sepilli (4) recommande la scopolamine dans l'insomnie, le délire de la persécution, la manie du suicide et le tabes dorsal spasmodique, les troubles d'accommodation, l'incoordination, les tremblements, les troubles

(1) *Der. arch.* 22. 415.

(2) *Münchener Med. Wochenschrift.*

(3) *Archiv of medic.* Vol. V. 2. p. 180.

(4) *Rivista di frenatria*, Vol. VII. p. 62.

sensoriels ou psychiques, les hallucinations, les cauchemars.

Edlessen et Illing la conseillent dans les quintes de toux la coqueluche, l'asthme ; dans l'entéralgie et les sueurs des phtisiques (3).

(1) *Médi. Centralblatt*. XIX. 23. 1881.

## CHAPITRE V

### Observations.

Dans le *Bulletin de thérapeutique générale*, de 1902, page 257. M. le Dr. A. Robin dit avoir traité 5 malades atteints de *tremblement sénile*, de *chorée*, de *maladie de Parkinson* avec des injections sous-cutanées de *bromhydrate de scopolamine (hyoscine)* aux doses de 0,0001 à 0,0003 mg. et avoir obtenu une amélioration très sensible dans quatre de ces cas. Voici d'ailleurs une observation type qu'il donne à leur sujet :

Un homme exerçant la fonction de peintre badigeonneur, atteint de maladie de Parkinson est entré le 2 novembre 1901 à la Pitié, salle Serres.

Rien dans ses antécédents héréditaires et ses antécédents personnels sont très bons.

En février 1901 il a vu s'établir d'une façon lente et insidieuse, quelque temps après une hématémèse sans cause et n'ayant laissé aucun symptôme notable, il a vu s'établir un tremblement localisé dans le bras gauche. Peu à peu ce tremblement augmenta et finit par affecter une forme hémiplégique, puis par envahir le côté droit, mais d'une façon moins accentuée. Le malade semble battre du tambour. Il a l'air d'effacer constamment une tache imaginaire sur ses draps ou

encore d'émietter du pain. Les quatre derniers doigts sont étendus et réunis entre eux, le pouce demeure très écarté. On note une saillie plus accentuée de la tête du premier métacarpien et une déviation de la main du côté du rebord cubital à gauche.

Le tremblement augmente à la suite des émotions, d'une colère, de la fatigue. Il s'arrête pendant le sommeil et diminue pendant le repos, la volonté et l'attention.

Les réflexes patellaires sont augmentés à gauche, normaux à droite. Aucun trouble de sensibilité ; les réflexes cornéen, bucco-pharyngien, crémasterien, sont conservés. Le malade marche facilement ; il n'a ni antépulsion, ni rétropulsion, ni latépulsion, il peut même monter les deux premiers échelons d'une échelle ; les traits sont fixes et immobiles ; l'attitude générale du corps est comme soudée.

Tous les appareils sont sains ; on constate seulement une athéromasie artérielle assez prononcée.

Le traitement est commencé le 4 décembre. On pratique une injection de 0,0001 de bromhydrate de scopolamine et on augmente de 1/10 de milligramme par jour jusqu'au 8 décembre où l'on atteint 0,0005.

Dès le 6, avec la dose de 0,0003, le tremblement est notablement diminué. Le sommeil est meilleur. Le 9, le malade présente des nausées, de l'inappétence, de la douleur de tête et des vertiges, tous accidents qu'on attribue à la médication. La dose est alors réduite à 0,00025 par jour. A partir de ce moment, l'état continue à s'améliorer et les mêmes doses sont continuées jusqu'au 23 décembre.

Le malade ne tremble plus spontanément ; le tremblement ne reparait qu'à l'occasion d'une fatigue ou d'une émotion, mais l'attention et la volonté ont alors beaucoup plus de prise sur lui. Le malade sort en parfait état, sans avoir éprouvé aucun trouble du traitement et, s'il n'est pas complètement guéri de son tremblement, il est du moins assez amélioré pour pouvoir reprendre ses occupations.

Dans une leçon de clinique thérapeutique et publiée dans le *Butletin général de thérapeutique*, du 8 juin 1904, sur « *la revision critique des idées doctrinales sur les indications morbides*. M. le docteur Robin, analysant la douleur de la *colique de plomb*, montre qu'elle provient, d'une part, d'une hyperacidité par suite d'excitation des muqueuses et d'une contraction des muscles intestinaux. Pour guérir la colique de plomb, il est de toute nécessité d'apporter à chacun de ces facteurs son remède propre : il sature l'acidité par des bases *alcalino-terreuses* et il résoud les contractions musculaires par le *bromhydrate de scopolamine*. Un de ces médicaments employé seul aurait atténué la douleur, mais ne l'aurait pas fait disparaître.

Voici d'ailleurs une observation décisive sur ce point :

Un homme âgé de 38 ans, peintre en bâtiment, entre le 31 mars 1903 à la salle Serres. Son père est saturnin et lui-même a déjà été atteint 3 fois de coliques de plomb, la première attaque ayant eu lieu en 1900. Il est malade depuis le 28 mars ; l'appétit était disparu et il souffrait d'une constipation opiniâtre.

La douleur est surtout violente au-dessus de l'ombilic ; la moitié supérieure de l'abdomen est extrêmement sensible, la moindre excitation augmente considérablement la douleur ; tandis qu'au contraire, elle est calmée par une pression profonde.

Cette douleur vive est continue ; elle est entrecoupée parfois de tranchées violentes.

Le malade est pris de vomissements ; sa face est pâle, ses

traits sont tirés et expriment l'angoisse; son poulx est dur, tendu, polycroto.

En outre de ses coliques, il a un liseré gingival bleuâtre.

Traitement : on sature son hyperacidité par des poudres alcalines ; puis on lui fait, le 1<sup>er</sup> avril, une injection sous-cutanée de 0,00025 de bromhydrate de scopolamine. Les douleurs disparaissent de 9 heures 1/2 du matin à 9 heures du soir ; à ce moment, elles reprennent, mais beaucoup moins violentes que précédemment. On administre alors un purgatif et le 2 avril, à la suite de plusieurs selles, tout symptôme a disparu. Le malade quitte l'hôpital le 4 mars, complètement guéri.

Voici une autre observation établissant d'une façon incontestable l'heureuse influence de la scopolamine sur les crises gastriques :

Un homme de 43 ans, journalier, entre à l'hôpital Beaujon, salle Louis, le 26 avril 1904, pour une *crise gastrique* durant depuis 10 jours. Tous les jours, le matin, entre 9 et 10 heures, il est pris de crises violentes qu'il compare à des tiraillements débutant au niveau de l'hypocondre gauche et s'irradiant vers l'épigastre et la région lombaire. Puis des vomissements, soit alimentaires, soit le plus souvent muqueux ou bilieux surviennent, provoqués ou non, et apportent un peu de calme au malade.

Ces crises qui surviennent à intervalles plus ou moins espacés, 2 mois, 3 mois, 6 mois même se sont montrées pour la première fois il y a 7 ans ; elles sont suivies d'une extrême lassitude et de courbature. Auparavant, le malade était bien portant. Il aurait eu la syphilis au régiment.

Ethylisme. Rêves professionnels, cauchemars, tremblements.

L'estomac est fort douloureux à la pression ; pas de clapotement, mais un peu de tympanisme.

Constipation habituelle.

Un peu de paresse vésicale.

Signe d'Aryyl-Robertson.

Signe de Westphal.

Troubles trophiques des ongles des orteils, mal perforant à la plante du pied droit.

Pas d'ataxie.

Pas de troubles objectifs de la sensibilité.

Quelques douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs.

Double souffle à la base du cœur ; insuffisance et rétrécissements aortiques.

Pouls capillaire très net.

Danse des artères.

Le 26 avril, injection de 0,0005 de bromhydrate de scopolamine ; la crise, en pleine évolution, est complètement calmée après dix minutes.

Le 29 avril, nouvelle injection à la même dose pour calmer un nouvel accès. La crise est calmée comme la première fois, mais un peu plus lentement. Dès ce moment jusqu'au 7 mai, date de sortie du malade, les crises ne se sont plus remontrées.

L'emploi de la scopotamine n'a pas donné de résultat heureux, dans l'observation suivante, concernant une malade atteinte de *Tétanos* :

La nommée Pl..., âgée de 24 ans, exerçant la profession de maraîchère, entre le 26 juin 1903, salle Axenfeld.

On n'a aucun renseignement sur ses antécédents personnels : elle soignait les chevaux et travaillait la terre.

Elle se serait enfoncé un clou dans le talon gauche il y a environ trois semaines ; on voit encore d'ailleurs les traces d'une excoriation.

Cinq jours avant son entrée à l'hôpital, la malade éprouvait de la difficulté à abaisser la mâchoire inférieure, puis peu à peu s'était installée de la dysphogie, de la raideur de la nuque

et des membres inférieurs. Dans la nuit on lui fait une injection de 10 centimètres cubes de *sérum antitétanique*.

Le 27, la contracture est généralisée: les mâchoires sont serrées convulsivement, la tête est fixée en extension sur les épaules.

L'examen de la malade est difficile, car la moindre excitation provoque une exagération effrayante de la contracture: la tête se renverse en arrière, le cou et le tronc se mettent en hyperextension.

Le pouls est à 100; la température, 38°8.

A 11 h. du matin on lui fait une injection de 10 centimètres cubes de *manganèse*, qu'on renouvelle à 6 h. du soir.

Le 28 juin, la malade est toujours dans le même état.

A 11 heures on lui donne une injection de 20 centimètres cubes de *manganèse*.

A midi, injection de 0,0005 de *bromhydrate de scopolamine* sans aucun résultat bien appréciable.

Deux heures après, la malade est dans un état comateux grave avec de l'écume aux lèvres: la contraction des bras et des jambes est moins prononcée.

On lui fait à ce moment une saignée de 400 grammes: la cyanose diminue et la malade semble revenir un peu à elle, mais des convulsions généralisées la reprennent alors et elle meurt à 4 h. 20'.

Par contre, voici un cas de *tremblement hystérique*, réellement guéri par les injections de bromhydrate de scopolamine:

Le nommé P., nacreur, âgé de 37 ans, entre à l'hôpital le 24 mars, à la salle Serres. Son père est mort de paralysie à l'âge de 46 ans... et sa mère est morte subitement à l'âge de 47 ans. A 18 ans le malade a eu la *fièvre typhoïde* et à 32 ans il a été soigné à l'hôpital Tenon pour un *tremblement hystérique* qui lui a duré trois mois, malgré un traitement intensif au bromure de potassium.

A la suite d'une discussion violente, dix jours avant son entrée à l'hôpital, le malade est tombé et est resté sans connaissance pendant trois quarts d'heure : à son réveil, son ancien tremblement, un tremblement généralisé à oscillations rapides, était réapparu.

A la recherche des points hystérogènes on constate que le testicule est très sensible à la pression la plus légère.

Le réflexe pharyngien est aboli.

Hémi-anesthésie au contact, à la douleur, à la chaleur, à droite.

Les réflexes tendineux et cutanés sont intacts. L'œil gauche est normal, mais la cornée de l'œil droit est insensible : les objets rapprochés ne sont pas vus distinctement, ils sont grossis. Le champ visuel est rétréci, plus particulièrement à droite.

Anesthésie du conduit auditif et bourdonnements d'oreille à droite.

Perversion du goût pour tous les aliments.

Hémi-anesthésie de la langue à droite.

Odorat aboli.

Traitement : le 26 mars, injection de 0,0005 de *bromhydrate de scopolamine* sans aucun résultat.

Le 27, même dose à la suite de laquelle il éprouve quelques vertiges. Une heure après, le tremblement diminue et s'arrête même dans la jambe gauche, mais il reprend bientôt aussi fort qu'avant l'injection.

Le 28, troisième injection 0,0007. Après vingt minutes, disparition complète de tout tremblement : le malade a la *bouche sèche*, des *vertiges* et de la *céphalalgie*.

Le tremblement réparaît mais peu prononcé dans la nuit du 30 au 31. Le 31, injection de 0,0005, même disparition du tremblement et mêmes symptômes secondaires.

2 avril, réapparition du tremblement, mais du côté droit seulement : il disparaît à nouveau, dix minutes après injection de 0,00025.

Le 6, le 9 et le 15 avril, injection de 0.00025, par suite de réapparition des tremblements, mais à droite seulement.

Le 24 avril, le tremblement est annoncé par des douleurs fulgurantes dans le membre inférieur droit : on fait une dernière injection à la suite de laquelle le tremblement n'est plus revenu.

Le malade sort le 3 mai, complètement guéri.

En résumé, chaque injection était suivie d'une cessation rapide du tremblement, mais aussi de phénomènes secondaires, tels que *sécheresse et empatement de la bouche, vertige, céphalée, troubles de la vue* : tous ces symptômes, cependant, s'atténuaient assez vite, sauf les troubles visuels, qui ne disparaissaient que lorsque l'intervalle de temps entre deux injections était assez considérable.



## CONCLUSIONS

La scopolamine est un alcaloïde bien défini et bien distinct de l'atropine dont elle n'est pas un isomère : elle en diffère par sa formule brute, tout en possédant des noyaux analogues.

Elle s'emploie à l'état de bromhydrate de scopolamine, corps stable et bien cristallisé, fondant à 191° degrés après dessiccation. Les autres sels de scopolamine et la scopolamine elle-même sont moins stables et ne doivent pas être utilisés.

Commercialement, du reste, ils sont constitués par des mélanges.

Le bromhydrate de scopolamine pur est à recommander dans les insomnies rebelles, dans les agitations nerveuses, les tremblements, les états spasmodiques, les contractures, les contractures violentes de l'estomac et de l'intestin, quelle que soit leur origine.

On l'emploie à des doses de 1 à 5 dixièmes de milligramme par jour : dans la pratique il vaut mieux ne pas dépasser cette dernière dose, le bromhydrate de scopolamine étant capable de provoquer des accidents.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
G. POUCHET.

Vu : LE DOYEN,  
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,  
L. LIARD.

## BIBLIOGRAPHIE

*Annales de physique et de chimie.*

*Liebig's Annalen der Chemie* : A. L.

*Berichte der deutschen Ch. Gesellschaft* : B.

*Gazzetta chimica italiana.*

*Journal für practische Chemie* : J. C.

*Journal de pharmacie et de chimie.*

*Bulletin général de thérapeutique.*

*Bulletin de la société chimique de Paris.*

MARCEL GUERBET. — La tropine et ses dérivés. *Thèse d'agrégation*, 1904.

*Archiv. der Pharmazie.*

*Archives de pathologie expérimentale.*

Dissertation inaugurale d'Erb, à Munich.



---

BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE F. DEVERDUN.

---

